

先端研究助成基金助成金(最先端・次世代研究開発支援プログラム) 実施状況報告書(平成24年度)

本様式の内容は一般に公表されます

研究課題名	新薬創出を加速化するインシリコ創薬基盤の確立
研究機関・ 部局・職名	京都大学・薬学研究科・教授
氏名	奥野 恭史

1. 当該年度の研究目的

新薬創出を加速化するには、現存する化合物ライブラリーには含まれていない新規な化合物からなる化合物ライブラリーの創製が必須である(課題1)。また、仮に良質な化合物ライブラリーが得られたとしても、それは出発点に立ったに過ぎず、膨大な種類の化合物ライブラリーから医薬品候補化合物を効率的に探索できなければ(課題2)、真の新薬創製の実現にはつながらない。本研究では、これら2つの課題を克服するための新規計算手法を開発することを目的としている。とりわけ、課題2については、これまでも多くの計算手法(インシリコスクリーニング手法)が開発されてきたが、これらの計算手法はいずれも化合物探索を想定して開発されたもので、その予測対象が現存する化合物ライブラリーに限定されており、既存の市販化合物の活性を予測しているに過ぎない。

そこで本研究では、研究代表者独自の化合物探索計算法「相互作用マシンラーニング法」を基幹予測エンジンとして拡張開発を図り、標的タンパク質に対する活性を示し新規な化学構造を有する医薬品候補化合物を自動デザインする高精度な計算手法を開発することにより、上記課題1に対応する「良質な新規化合物ライブラリーを合理的に創出する技術基盤の構築」を目指す。具体的には、24年度も前年度に引き続き、「De novo ドラッグデザインシステム」のプログラム拡張開発とその性能評価を行う。

2. 研究の実施状況

● キナーゼを標的とした化合物ライブラリーの設計と実験検証:

昨年度は、開発した De novo ドラッグデザインシステムを用いて、GPCR(β 2ARとV1bR)を標的とした活性化合物の自動デザインとその合成・活性評価を行ったが、本年度は別の創薬標的タンパク質ファミリーであるキナーゼのCDK2とEGFRを標的として計算によるデザイン・合成・活性評価を実施した。アッセイ実験による評価の結果、EGFRを標的としてデザインした合成化合物108個中8個、CDK2を標的としてデザインした合成化合物100個中4個について μ Mオーダーの活性を示すことが検証された。昨年度実施したGPCRを標的としてデザインした化合物に対するヒット率と比較して、キナーゼを標的としてデザインした化合物のヒット率は低いものとなっているが、開発した De novo ドラッグデザインシステムがGPCR以外の標的タンパク質にも適用可能であることは証明された。

● 活性予測計算法と最適化アルゴリズムとの融合による De novo ドラッグデザインシステムの開発:

昨年までは標的タンパク質との相互作用を予測する計算法として研究代表者独自の相互作用マシンラー

様式19 別紙1

ニング法を用いていたが、本年度では活性値の予測が可能な構造活性相関モデルを用いることにより、活性向上を図る化学構造の自動生成システムへの拡張開発を行った。具体的には、構造活性相関モデルとしてサポートベクター回帰を用い、最適化アルゴリズムとして群知能最適化アルゴリズムを用いて、高活性な化学構造を推定するものである。さらに、当該予測法をGPCRのV1bRとキナーゼのCDK2に適用し、内部評価を行ったところ、1 ケタナノモルオーダーの既知化合物を自動にデザインする正答率が共に80%以上の精度を示すことが明らかとなった。

3. 研究発表等

<p>雑誌論文 計 9 件</p>	<p>(掲載済み一査読有り) 計 6 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Brown J.B., Nijima S., Shiraishi A., Nakatsui M., Okuno Y. "Chemogenomic approach to comprehensive predictions of ligand-target interactions: A comparative study" <i>IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM) Workshop on Pharmaco-informatics for Drug Discovery (PIDD)</i>, 136-142, 2012 2. Tamura T., Sakaeda T., Kadoyama K., Okuno, Y. "Aspirin- and clopidogrel-associated bleeding complications: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system, AERS" <i>Int. J. Med. Sci.</i>, 9, 441-446, 2012(ISSN:1449-1907) 3. Tamura T., Sakaeda T., Kadoyama K., Okuno, Y. "Omeprazole- and esomeprazole-associated hypomagnesaemia: Data mining of the public version of the FDA adverse event reporting system" <i>Int. J. Med. Sci.</i>, 9, 322-326, 2012(ISSN:1449-1907) 4. Kadoyama, K., Sakaeda, T., Tamon, A., Okuno, Y. "Adverse event profile of tigecycline: Data mining of the public version of the U.S. Food and Drug Administration adverse event reporting system" <i>Biol. Pharm. Bull.</i>, 35, 967-970, 2012(ISSN:0918-6158) 5. Minowa, Y., Kondo, C., Uehara, T., Morikawa, Y., Okuno, Y., Nakatsu, N., Ono, A., Maruyama, T., Kato, I., Yamate, J., Yamada, H., Ohno, Y., Urushidani, T. "Toxicogenomic multigene biomarker for predicting the future onset of proximal tubular injury in rats" <i>Toxicology</i>, 297, 47-56, 2012(ISSN:0300-483X) 6. Nijima, S., Shiraishi, A., Okuno, Y. "Dissecting kinase profiling data to predict activity and understand cross-reactivity of kinase inhibitors" <i>J. Chem. Inf. Model.</i>, 52, 901-912, 2012(ISSN: 1549-9596) <p>(掲載済み一査読無し) 計 2 件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <u>奥野 恭史</u>, ケモゲノミクス:ゲノムからケミカルスペースへ <i>CICSJ Bulletin</i>, 30(4), 60, 2012 2. 五島誠, <u>奥野 恭史</u>, 医薬品有害事象データベースを用いたデータマイニング <i>SAR News</i>, 23, 12-18, 2012 <p>(未掲載) 計1件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. S. Z. Fazekas, H. Ito, Y. Okuno, S. Seki, and K. Taneishi. On computational complexity of graph inference from counting. <i>Natural Computing</i>, accepted
-----------------------	--

様式19 別紙1

<p>会議発表 計 10 件</p>	<p>専門家向け 計 9 件 【招待講演】発表者は全て、奥野 恭史</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 「課題解決型の新物質・材料研究」ワークショップ 「京を用いたインシリコ創薬」、科学技術振興機構東京本部別館・東京開催、2013.2.11、独立行政法人化学技術振興機構研究開発戦略センター(CRDS) 主催 2. 第 34 回日本病院薬剤師会近畿学術大会 「FDA 有害事象情報の日本語検索データベース」、びわ湖ホール・滋賀開催、2013.1.27、日本病院薬剤師会主催 3. 第 4 回スーパーコンピュータ「京」と創薬・医療の産学連携セミナー-HPCI 計算生命科学推進プログラム- 「スパコン京の創薬応用への期待：世界最大規模の化合物空間からのインシリコ創薬の実現へ」、フクラシア東京ステーション・東京開催、2013.1.25、大阪大学大学院基礎工学研究科(HPCI 戦略プログラム分野1「予測する生命科学・医療および創薬基盤」教育プログラム 主催 4. 熊本大学特別講演 「コンピューターで薬をつくる：インシリコ創薬の現状と可能性」熊本大学・熊本開催、2013.1.18、熊本大学薬学部 主催 5. 第 3 回スーパーコンピュータ「京」と創薬・医療の産学連携セミナー-HPCI 計算生命科学推進プログラム- 「スパコン京の創薬応用への期待：世界最大規模の化合物空間からのインシリコ創薬の実現へ」、梅田センタービル・大阪開催、2012.12.19、大阪大学大学院基礎工学研究科(HPCI 戦略プログラム分野1「予測する生命科学・医療および創薬基盤」教育プログラム 主催 6. 神戸センター・オブ・イノベーション構想ワークショップ：先制医療の挑戦-先端基盤設備を活用した異分野融合イノベーション拠点の構築- 「京から生まれる製薬コンソーシアムと創薬イノベーション」、神戸大学統合研究拠点コンベンションホール・兵庫開催、2012.12.5、神戸市／先端医療振興財団／関西イノベーション国際戦略総合特区神戸・播磨地区協議会 主催 7. 第 10 回糖鎖科学コンソーシアムシンポジウム「糖鎖科学の統合的展開を目指す先端的・国際的研究拠点の形成に向けて『糖鎖研究の力量と碩量』」 「システムズケミカルバイオロジー：バイオ情報とケミカル情報の統合によるデータマイニング」、東京コンファレンスセンター・東京開催、2012.11.30、日本糖鎖科学コンソーシアム(JCGG)・科学技術振興機構 ERATO「伊藤グライコトリロジープロジェクト」 主催 8. 「PMDA 薬事戦略相談」及び記念講演会「～PMDA-WEST 機能の整備に向けて～」 「スパコン京と医療ビッグデータによる創薬イノベーション」、神戸臨床研究情報センター・兵庫県開催、2012.10.30、神戸市、先端医療振興財団 主催 9. CAC フォーラム 「創薬インフォマティクスの現状と今後の可能性」、宮島グランドホテル 有もと・広島開催、2012.10.15-16、(社)日本化学会 CAC フォーラム 主催 <p>一般向け 計1件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ビッグデータ EXPO 2013 春 「未来を切り拓く、ビッグデータの可能性」、ハービス HALL・大阪開催、2013.3.7、日経 BP 社主催
------------------------	---

様式19 別紙1

<p>図書 計1件</p>	<p>1. 「実験医学増刊号 疾患克服をめざしたケミカルバイオロジー」奥野恭史 共著 (株)羊土社 (2012.5.1) 226 ページ (ISBN:978-4-7581-0322-0)</p>
<p>産業財産権 出願・取得状況 計2件</p>	<p>(取得済み) 計0件 (出願中) 計2件</p> <p>1. 「ピペラジン誘導体およびその用途」 発明者：高須 清誠, <u>奥野恭史</u>, 瀬木 恵里, 原 貴史, 山本 佳宏, 金井 千里, 吉川 達也, 関 正博, 河野 晋哉, 出願人：国立大学法人京都大学, 株式会社京都コンステラ・テクノロジーズ, 神戸天然物化学株式会社 国内出願番号：特願 2012-177572 出願日：2012年8月9日</p> <p>2. 「化合物設計装置、化合物設計方法、及びコンピュータプログラム」 発明者：<u>奥野恭史</u>, 金井 千里, 吉川 達也, 多門 啓子 出願人：国立大学法人京都大学, 株式会社京都コンステラ・テクノロジーズ 国内出願番号：特願 2012-186072 出願日：2012年8月27日</p>
<p>Webページ (URL)</p>	<p>寄附講座システム創薬科学ホームページ http://pharminfo.pharm.kyoto-u.ac.jp/index.html</p>
<p>国民との科学・技術対話の実施状況</p>	<p>1. 2012年9月2日「京都大学アカデミックデイ サイエンスカフェ」において一般対象の科学・技術対話を実施。参加者は主に小中高校生の50名程度で「コンピュータで薬をつくる」というタイトルで、コンピュータを用いた創薬について対話を行った。</p> <p>2. 2012年8月10日「京都大学オープンキャンパス」において高校生に向けた研究紹介を実施。参加者は高校生の20名程度で最先端・次世代研究開発支援プログラム「新薬創出を加速化するインシリコ創薬基盤の確立」の紹介を行った。</p>
<p>新聞・一般雑誌等掲載 計8件</p>	<p>1. 2013年3月13日 JSTサイエンスチャンネル「サイエンスニュース2012 スパコン『京』によるIT創薬100億通りの創薬データベース開発」ネット動画ニュース http://sc-smn.jst.go.jp/top/index/news/sciencenews/</p> <p>2. 2013年1月7日 日経バイオテク(web)「IT創薬系ベンチャーのコンステラ・テクノロジーズ、低価格のパーチャルスクリーニングサービスなど、事業メニューを多様化」、 https://bio.nikkeibp.co.jp/article/news/20130107/165425/</p> <p>3. 2012年12月13日 毎日新聞(経済・9面)「ものづくり不振深刻-復活へ挑戦的政策を-」</p> <p>4. 2012年11月2日 日経バイオテク(Web)「京大・奥野教授が語る、『スパコン京と医療ビッグデータによる創薬イノベーション』、https://bio.nikkeibp.co.jp/article/news/20121102/164128/</p> <p>5. 2012年10月25日 日経産業新聞 先端人「構造解析不要に挑む一産学でスパコン創薬」(11面)</p> <p>6. 2012年9月24日 読売新聞「超性能 産業界に新風-企業間 異例のタッグ」</p> <p>7. 2012年9月4日 読売新聞(大阪版)朝刊(総合2面)『スパコンが「京」利用創薬など62研究』</p> <p>8. 2012年9月4日 読売新聞(東京版)朝刊『「京」で創薬 製薬連携-開発効率化、異例の共同研究』</p>

様式19 別紙1

その他	1. 2012年9月28日 テレビ朝日「報道ステーション」インタビュー「理化学研究所・スーパーコンピューター『京』・本格始動
-----	--

4. その他特記事項

実施状況報告書(平成24年度) 助成金の執行状況

本様式の内容は一般に公表されません

1. 助成金の受領状況(累計)

(単位:円)

	①交付決定額	②既受領額 (前年度迄の 累計)	③当該年度受 領額	④(=①-②- ③)未受領額	既返還額(前 年度迄の累 計)
直接経費	138,000,000	48,000,000	45,000,000	45,000,000	0
間接経費	41,400,000	14,400,000	13,500,000	13,500,000	0
合計	179,400,000	62,400,000	58,500,000	58,500,000	0

2. 当該年度の収支状況

(単位:円)

	①前年度未執 行額	②当該年度受 領額	③当該年度受 取利息等額 (未収利息を除 く)	④(=①+②+ ③)当該年度 合計収入	⑤当該年度執 行額	⑥(=④-⑤) 当該年度未執 行額	当該年度返還 額
直接経費	0	45,000,000	0	45,000,000	41,454,800	3,545,200	0
間接経費	7,200,000	13,500,000	0	20,700,000	13,500,000	7,200,000	0
合計	7,200,000	58,500,000	0	65,700,000	54,954,800	10,745,200	0

3. 当該年度の執行額内訳

(単位:円)

	金額	備考
物品費	15,481,959	計算サーバー、実験機器、実験試薬等
旅費	875,850	研究成果発表、研究打合せ旅費等
謝金・人件費等	22,307,313	博士研究員人件費、研究補助員人件費等
その他	2,789,678	学会参加費、計算ソフト使用料、実験外注費等
直接経費計	41,454,800	
間接経費計	13,500,000	
合計	54,954,800	

4. 当該年度の主な購入物品(1品又は1組若しくは1式の価格が50万円以上のもの)

物品名	仕様・型・性能 等	数量	単価 (単位:円)	金額 (単位:円)	納入 年月日	設置研究機関 名
昭和科学株式会社 製 クリーンベンチ	(片面、オールフ レッシュタイプ) S-1601PV	1	1,285,200	1,285,200	2012/5/22	京都大学
HP製 サーバー	ProLiant DL3 60e Gen8 4L FF(3.5") ベースユニット	1	4,998,945	4,998,945	2013/2/26	京都大学